

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 mai 2018

géfitinib

IRESSA 250 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 395 950 7 8)

B/2 (CIP : 34009 560 600 3 0)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	L01XE02 (inhibiteur de protéines kinases)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale Collectivités
Indication concernée	« Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : 24/06/2009 Rectificatifs (modifications de RCP) : 26/11/2010, 25/04/2012, 27/06/2013, 23/04/2014 et 25/09/2014	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.	
Classification ATC	2017 L L01 L01X L01XE L01XE02	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Agents antinéoplasiques Autres agents antinéoplasiques Inhibiteurs de protéines kinases géfitinib

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité IRESSA suite au dépôt des résultats de l'étude post-inscription EPIDAURE.

Dans son avis du 04/11/2009 relatif à l'inscription d'IRESSA, la Commission de la Transparence a attribué un SMR important et une ASMR IV par rapport à carboplatine plus paclitaxel. Elle avait souhaité disposer des données sur les conditions pratiques de la recherche de la mutation activatrice de l'EGFR (accès aux plateformes, délai d'obtention des résultats par rapport à l'instauration du traitement) ainsi que sur l'évolution de ses conditions dans le temps.

De plus, la Commission avait souhaité la mise en place d'une étude des patients traités en France par IRESSA. L'objectif de celle-ci est de documenter, en situation réelle de traitement :

- « les caractéristiques des patients traités : âge, sexe, ethnie, stade de la maladie, ligne de traitement et traitements antérieurs, antécédents de tabagisme, conditions de mise sous traitement (présence mutation activatrice de l'EGFR) ;
- les caractéristiques des prescripteurs (spécialité, type d'établissement...) ;
- l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (bénéfice clinique, tolérance,...) et de qualité de vie. »

En réponse à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription EPIDAURE.

03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

« IRESSA est indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

Dans la seule indication de l'AMM : « IRESSA est indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK », les précédentes évaluations sont mentionnées ci-après :

Date de l'avis (motif de la demande)	04/11/2009 (inscription Sécurité Sociale et collectivités)
SMR	Important
ASMR	En traitement de première ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique et en présence d'une mutation activatrice de l'EGFR-TK, IRESSA apporte une ASMR mineure (niveau IV) par rapport à carboplatine plus paclitaxel. En traitement de 2ème ou 3ème ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, les données disponibles sont limitées : moins de 5% des patients inclus dans les deux études présentées avait une tumeur présentant une mutation de l'EGFR. Par conséquent, la commission considère qu'IRESSA n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la prise en charge habituelle.
Etudes demandées	La Commission de la Transparence souhaite disposer des données sur les conditions pratiques de la recherche de la mutation activatrice de l'EGFR (accès aux plateformes, délai d'obtention des résultats par rapport à l'instauration du traitement) ainsi que sur l'évolution de ses conditions dans le temps. De plus, la Commission de la Transparence souhaite la mise en place d'une étude des patients traités en France par IRESSA. L'objectif de celle-ci est de documenter, en situation réelle de traitement ; - les caractéristiques des patients traités : âge, sexe, ethnie, stade de la maladie, ligne de traitement et traitements antérieurs, antécédents de tabagisme, conditions de mise sous traitement (présence mutation activatrice de l'EGFR) ; - les caractéristiques des prescripteurs (spécialité, type d'établissement...) ; - l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (bénéfice clinique, tolérance,...) et de qualité de vie. La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant. Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.
Date de l'avis (motif de la demande)	23 septembre 2015 Renouvellement d'inscription
Recommandations de la Commission	Les nouvelles données ne modifient pas les conclusions du précédent avis de la Commission de la transparence (04/11/2009).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Dans le traitement de du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK, les comparateurs cliniquement pertinents sont listés dans le tableau ci-dessous.

Spécialité DCI Laboratoire	Indication actuelle ¹	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR
TARCEVA (erlotinib) Roche	« Tarceva est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR. »	06/12/2012 (inscription)	Important	En première ligne de traitement du CBNPC avec des mutations activatrices de l'EGFR, TARCEVA, comme IRESSA, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine.
GIOTRIF (afatinib) Roche	« GIOTRIF est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR. »	19 février 2014 (inscription)	Important	GIOTRIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR en première ligne.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

¹ Certains libellés d'AMM ont fait l'objet de plusieurs modifications depuis la première évaluation de la Commission dans l'indication concernée, toutes ces modifications d'AMM ont été prises en compte dans les différents avis de la Commission.

07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Suite à la demande de la Commission dans son avis du 4 novembre 2009, le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription EPIDAURE, réalisée en France de janvier 2012 à mars 2013. Elle est analysée ci-après.

07.1 Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte pharmaco-épidémiologique observationnelle, prospective, réalisée en France avec un suivi des patients ayant débuté IRESSA sur la période allant de début 2011 jusqu'à la fin de période d'inclusion. Ces patients ont été inclus à partir d'un échantillon aléatoire représentatif de médecins spécialistes en pneumologie et en oncologie en France.

Un registre de non inclusion tenu par les médecins permet de s'assurer de l'exhaustivité des patients éligibles.

Le suivi des patients, qu'ils aient arrêté ou non IRESSA au cours de l'étude, était prévu pour une période de 24 mois après leur inclusion avec un rythme de visites non prédéfinies dans le protocole. Les 2 ans de suivi du dernier patient inclus ont été atteints en mars 2015.

L'étude a été réalisée auprès d'un échantillon aléatoire représentatif de médecins pneumologues et oncologues, exerçant en établissements de santé publics ou privés en France. Un tirage au sort aléatoire stratifié sur le type de médecin (pneumologue / oncologue) a été réalisé à partir d'une base de sondage regroupant plusieurs bases de données :

- base du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC),
- base de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT),
- base du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG),
- base interne au laboratoire AstraZeneca.

Parmi les 1 484 médecins sollicités, 159 (10,7 %) ont accepté de participer à l'étude EPIDAURE, et 104 (65,4 %) ont inclus au moins un patient (investigateurs actifs).

► Objectif principal

Les objectifs principaux de l'étude ont été de :

- Caractériser les patients traités par IRESSA ;
- Evaluer l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (bénéfice clinique, tolérance, etc.) et de qualité de vie.

► Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires ont été de :

- Caractériser les prescripteurs d'un traitement par IRESSA, notamment en termes de spécialité et de type d'établissement ;
- Décrire les conditions de réalisation de la recherche de la mutation activatrice de l'EGFR des patients présentant un cancer broncho-pulmonaire à l'instauration d'un traitement par IRESSA.

-

► Critères d'évaluation

- **Critère de jugement principal**

Les critères de jugement principaux définis dans le cadre de l'étude ont été : le taux de réponse objective (ORR), la survie sans progression et la survie globale.

L'estimation de ces critères repose sur l'ensemble des patients de la cohorte (cas prévalents et incidents). En complément, une analyse de sensibilité a été menée pour le sous-groupe des patients incidents afin de vérifier que l'inclusion des patients prévalents ne soit pas à l'origine d'un biais de mesure.

Ces critères ont aussi calculés séparément selon la ligne de traitement métastatique d'IRESSA (1^{ère} ligne, lignes ultérieures).

Critères d'évaluation secondaires

- Tolérance du traitement:
- Qualité de vie et symptomatologie :
L'impact sur la qualité de vie et la symptomatologie des patients ont été évaluées chez les patients incidents (débutant IRESSA lors de l'inclusion) via le Score FACT-L TOI (Trial Outcome Index) et l'échelle LCS (Lung Cancer Sub-scale) pour la symptomatologie.

07.2 Résultats

► Effectif de patients inclus et suivis

Un total de 361 patients respectant les critères d'éligibilité de l'étude a été inclus entre le 27 janvier 2012 et le 5 mars 2013. Parmi eux, 68% étaient des patients prévalents (le traitement par IRESSA était déjà en cours ou arrêté au moment de l'inclusion) et 32% étaient des patients incidents (qui avaient débuté IRESSA le jour de l'inclusion ou dans les 15 jours précédant l'inclusion). Un total de 340 patients (94,2%) ont eu au moins une visite de suivi, 38 (10,5%) sont sortis prématurément d'étude et 224 (62%) sont décédés.

► A l'instauration d'IRESSA, rappel des données principales du rapport d'inclusion

A l'instauration du traitement par IRESSA, le profil des patients a été comparable qu'il soit instauré en 1^{ère} ligne métastatique (80% des patients inclus) ou en 2^{ème} ligne et plus.

Une majorité (59,2%) de patients était non-fumeur ou ex-fumeur (28%). Les patients inclus dans la cohorte étaient majoritairement des femmes (72,6%) en moyenne âgées de 69,1 ans ($\pm 11,7$) de type caucasiennes (93,6%) avec une ancienneté du diagnostic moyenne de 7,2 mois ($\pm 18,6$). Sur l'ensemble des patients, 96,3% présentaient une tumeur de type adénocarcinome et 85,9% un stade IIIb/IV au diagnostic.

La recherche de mutation de l'EGFR a été réalisée pour 98,3 % des patients inclus, sans différence entre les deux groupes. Sur l'ensemble de ces cas, 98,9 % des patients avaient un EGFR muté. Le délai entre l'envoi du prélèvement et l'obtention du résultat a été en moyenne de 14 jours.

► Modalités de prescription et d'utilisation

La durée moyenne de l'exposition au traitement par IRESSA a été de 11,8 mois en moyenne ($\pm 8,9$ mois), avec une médiane à 9,2 mois.

La majorité des patients (83,4%) a arrêté leur traitement principalement pour progression de la maladie (82,2% d'entre eux).

Pour 98,3% de l'ensemble des patients, IRESSA a été administré en monothérapie sans différence de posologie (250 mg/j) que ce soit à l'instauration ou au cours du suivi. Ces modalités sont retrouvées quelle que soit la ligne métastatique d'instauration d'IRESSA (1^{ère} ligne ou $\geq 2^{\text{ème}}$ ligne). Les traitements post IRESSA les plus administrés ont été des traitements à base de sels de platine et/ou un traitement par pemetrexed (respectivement 34% et 36%), si IRESSA était prescrit en 1^{ère} ligne et d'autres traitements (55%) lorsqu' IRESSA était prescrit en 2^{nde} ligne et plus.

La durée médiane de suivi des patients a été de 17,8 mois depuis leur inclusion dans l'étude. La durée médiane de suivi entre l'instauration d'IRESSA et la dernière date connue du patient dans l'étude a été de 20,8 mois.

► Recueil des données d'efficacité

Tableau 1 : Synthèse des résultats d'efficacité d'IRESSA quelle que soit la ligne (n=361) et en 1^{ère} ligne métastatique (patients inclus et patients incidents)

		Toutes lignes Population totale* (N=361)	1 ^{ère} ligne métastatique population totale (N=290)	1 ^{ère} ligne métastatique patients <u>incidents</u> (N=97)
REPONSE AU TRAITEMENT				
ORR : Réponse au traitement par IRESSA (complète ou partielle)	Oui	233 (66,8%)	191 (68,5%)	65 (71,4%)
	IC95% (Oui)	[60,3 ; 70,3]	[61,9 ; 72,9]	[60,9 ; 79,7]
	Non renseigné	12 -	11 -	6 -
SURVIE SANS PROGRESSION				
Pas de progression		73 (20,2%)	62 (21,4%)	24 (24,7%)
Total des progressions		288 (79,8%)	228 (78,6%)	73 (75,3%)
Médiane de survie sans progression	(mois)	11,1 [10,0 ; 11,9]	11,5 [10,0 ; 13,4]	10,5 [7,8 ; 12,2]
SURVIE GLOBALE				
Décès durant l'étude	Oui	224 (62%)	171 (59%)	49 (50,5%)
	Effectif analysé	217*	165	46
Médiane de survie globale	(mois)	24,6 [21,4 ; 26,7]	25,7 [23,4 ; 27,9]	24,6 [20,8 ; 27,5]

* 217 sur 224 décès sont considérés dans l'analyse de survie globale en raison de 7 dates de décès manquantes

► Analyse de sensibilité chez les patients incidents

Une analyse a été réalisée sur le sous-groupe de patients incidents (n=116) selon la ligne métastatique d'instauration du traitement par IRESSA.

Les résultats présentés sur les modalités de prescription et d'exposition à IRESSA sont comparables à ceux de la population totale de patients inclus.

Pour l'analyse de l'impact du traitement par IRESSA, les résultats des patients incidents en 1^{ère} ligne métastatique diffèrent de ceux de la population globale sans que ce soit notable. Vraisemblablement, parmi les patients prévalents, ce sont ceux en meilleur état général qui ont été inclus dans l'étude et ont donné des résultats de survie sans progression et de survie globale légèrement plus élevés que ceux de la population incidente.

► Tolérance au cours de l'exposition à IRESSA (patients incidents et prévalents sous traitement)

Un total de 252 événements indésirables (EI) liés au traitement par IRESSA a été rapporté par l'investigateur au cours de l'étude pour 114 (40,1%) des 291 patients incidents et prévalents sous traitement. Un total de 22 effets indésirables liés au traitement a été considérés comme graves et sont survenus chez 15 (5,3%) patients.

- Parmi l'ensemble des Els graves et non graves liés au traitement, les affections de la peau et du tissu sous-cutané (24,1%) et les affections gastro-intestinales (19,6%) étaient les plus fréquentes.
- Parmi l'ensemble des Els graves et liés au traitement, les affections hépatobiliaires sont les effets les plus fréquemment reportés (2,7% des patients).

Les arrêts de traitement pour EI ont été notés chez 21 patients (7,2%) correspondant à un total de 38 événements indésirables.

Un traitement de support à visée préventive pour la diarrhée a été prescrit à 40% des patients, pour des réactions cutanées à 54% et pour d'autres symptômes à 15% en début de traitement par IRESSA.

La tolérance moyenne jugée par le patient à 3 mois sur une EVA de 0 à 10 a été en moyenne à 8. Au cours de la période de l'étude, cette évaluation est restée stable comprise entre 7 et 9.

► Evolution de la qualité de vie et de la symptomatologie (*patients incidents*)

La population de patients analysée pour ce critère présentait de bons scores de qualité de vie à l'inclusion. L'analyse de l'évolution de ces scores a suggéré une amélioration de la symptomatologie (échelle LCS) et de la qualité de vie en général (score FACT-L Total) entre l'instauration du traitement par IRESSA et après 3 mois de suivi.

L'analyse de l'évolution des indices de performance (OMS) a montré que 78% des patients présentaient un indice à 0 ou 1 au moment de l'inclusion. Cet indice a été stable sur l'ensemble des temps de suivi pour les patients restants sous traitement par IRESSA.

07.3 Résumé & discussion

L'étude EPIDAURE est une étude observationnelle, prospective, de type suivi de cohorte réalisée en France avec un suivi des patients ayant débuté IRESSA sur la période allant du début de l'année 2011 à la fin de la période d'inclusion le 5 mars 2013.

Un total de 361 patients a été inclus entre le 27 Janvier 2012 et le 5 mars 2013. Parmi eux, 68% étaient des patients prévalents (qui étaient déjà en cours ou arrêté au moment de l'inclusion) et 32% étaient des patients incidents (qui avaient débuté IRESSA le jour de l'inclusion ou dans les 15 jours précédant l'inclusion).

La durée médiane de suivi des patients a été de 17 mois depuis leur inclusion dans l'étude et la date d'analyse finale des résultats.

La recherche de mutation de l'EGFR a été réalisée pour 98,3 % des patients inclus, sans différence entre les deux cohortes incluses : incidente ou prévalente.

Le traitement par IRESSA a été prescrit conformément à la posologie de l'AMM de 250 mg/j

Au début de la mise à disposition sur le marché du traitement IRESSA en 2011, les premiers patients ont dû recevoir ce traitement en « rattrapage », ce que l'on peut voir dans l'étude parmi les patients prévalents pour lesquels l'instauration s'est faite à une ligne plus avancée.

Concernant les données d'efficacité, elles sont à interpréter avec prudence en raison d'un risque de biais inhérent à la méthodologie de l'étude et notamment du fait du recueil post-hoc pour une partie de la population de l'étude (19%). Les données recueillies à partir des deux cohortes suggèrent une survie sans progression (médiane d'environ 11 mois) et une survie globale (médiane d'environ 2 ans) globalement proches de celles évaluées dans l'étude pivot d'IRESSA (respectivement 9,5 mois et environ 19 mois dans l'étude IPASS).

On notera également que la mesure, notamment de la survie sans progression, est plus imprécise que dans un essai clinique du fait de l'intervalle entre les visites d'évaluation moins fréquentes que dans les essais cliniques. De même la réponse tumorale rapportée est fondée sur la seule appréciation de l'investigateur et non par sur le calcul de mesures des lésions (selon les critères RECIST).

Le profil de tolérance dans cette étude est conforme à celui connu pour ce médicament et aucun nouveau signal n'a été rapporté.

Enfin, les données de cette étude sont spécifiques au géfitinib et ne permettent pas d'établir de comparaison aux autres thérapies ciblées utilisées dans le cadre de la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK en France.

Au vu de ces éléments, cette étude a permis de répondre à la demande de la Commission de la transparence dans son avis du 04/11/2009.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le géfitinib (IRESSA) conserve sa place comme thérapie ciblée de première ou seconde intention dans le traitement de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de ses avis précédents du 04/11/2009 et du 23/09/2015.